Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Dietrich Plester

HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN NACH VERWENDUNG DES GEWEBEKLEBERS HISTOACRYL ZUR FIXIERUNG HOMOLOGER AMBOSS-TRANSPLANTATE IM TIEREXPERIMENT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Birgit Marianne Schneider
aus
Düsseldorf

1978

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Dietrich Plester

HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN NACH VERWENDUNG DES GEWEBEKLEBERS HISTOACRYL ZUR FIXIERUNG HOMOLOGER AMBOSS-TRANSPLANTATE IM TIEREXPERIMENT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Birgit Marianne Schneider
aus
Düsseldorf

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter: Professor Dr. E. Steinbach
(Professor Dr. D. Plester)

FOTODRUCK H. RESCH · Georgstr. 50 · 7402 Kirchentellinsfurt

Meinen Eltern gewidmet

Herrn Professor Dr. med. E. Steinbach danke ich für die Überlassung des Themas und für zahlreiche Anregungen.

Herrn Dr. med. H. Heumann bin ich für die großzügige Mithilfe bei der Durchführung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1.0	Einleitung	1
2.0	Literaturübersicht	2
2.1	Geschichtlicher Überblick über die Mittelohrchirurgie	2
2.2	Transplantationsmaterialien	2
2.2.1	Alloplastisches Material	3
2.2.2	Autoplastisches und homoioplastisches Material	3
2.3	Transplantatkonservierung	5
2.4	Überblick über die Entwicklung der Gewebekleber	7
2.5	Der Gewebekleber Histoacryl	8
2.5.1	Tierexperimentelle und klinische Erfahrungen mit Histoacryl	10
3.0	Eigene Tierversuche	15
3.1	Technische Durchführung	15
3.1.1	Versuchstiere	15
3.1.2	Narkosetechnik	15
3.1.3	Operationstechnik	15
3.1.4	Transplantat	16
3.1.5	Histologische Technik	16
4.0	Ergebnisse der homologen Amboßtransplantation mit Histoacryl	18
4.1	Tabelle	20
4.2	Bildteil	22
5.0	Diskussion der Ergebnisse	25
6.0	Zusammenfassung	27
7.0	Literaturverzeichnis	28

1.0 Einleitung

Seit ihrer Einführung in die Chirurgie (1959) und der darauffolgenden Weiterentwicklung, fanden die Gewebekleber in vielen Bereichen zunehmend Verwendung. Anlaß der vorliegenden Untersuchungen war die Frage, ob der Gewebekleber Histoacryl auch zur Anwendung in der Mittelohrchirurgie geeignet ist. Im Tierexperiment am Kaninchen wurde der eigene Amboß durch einen homologen cialitkonservierten Amboß ersetzt und dieser mit Histoacryl in der Gehörknöchelchenkette fixiert.
Bevor auf die eigenen Untersuchungen näher eingegangen wird, soll eine kurze Darstellung über die Entwicklung der Mittelohrchirurgie, verschiedene Transplantatmöglichkeiten und die Entwicklung der Gewebeklebstoffe erfolgen.

2.0 Literaturübersicht

2.1 Geschichtlicher Überblick über die Entwicklung der Mittelohrchirurgie

Die ersten Versuche, eine Gehörverbesserung auf operativem Wege zu erreichen, lassen sich (nach BETOW) bis ins 17. Jahrhundert zurückverfolgen. Sie fanden aber keine Verbreitung, da ihnen ein dauerhafter Erfolg durch fehlenden Infektionsschutz versagt war. Erst die Entwicklung der Antibiotika und eine Verbesserung der Operationsbedingungen, wie Anästhesie und Instrumentarium, schuf die Voraussetzungen für eine erfolgversprechende Mittelohrchirurgie.
Einen entscheidenden Beitrag bei der Wiederherstellung des Schalleitungsapparates leisteten u.a. WULLSTEIN (58, 59) und ZÖLLNER (60). WULLSTEIN (58) entdeckte 1952 die Myringoplastik wieder, verwendete 1953 zum ersten Mal den Begriff "Tympanoplastik" und entwickelte 5 Typen, die es ermöglichen, je nach Ausmaß der Zerstörung ein funktionstüchtiges Mittelohr wieder aufzubauen.
Da dies oft nur schwer ohne Ersatzmaterial möglich ist, wurden Versuche mit den verschiedensten Transplantationsmaterialien unternommen.

2.2 Transplantationsmaterialien

Das Material zur Bildung einer Columella muß - abgesehen von einer guten Gewebsverträglichkeit - hart und steif und bei gutem Kontakt ohne Spannung eingefügt sein. (ELBROND et al. 12)
Diese Anforderungen werden sowohl von alloplastischem (Draht, Kunststoff) wie auch auto- bzw. homoioplastischem Material (Knorpel, Knochen) erfüllt.

2.2.1 Alloplastisches Material

In der Ohrchirurgie kamen als anorganische körperfremde Materialien Draht (3,35) und Kunststoffe (19,44) und Kombinationen davon (28) zur Anwendung.
Während die Erfolge reiner Drahtprothesen, die an Knochen ansetzen, als sehr gut beurteilt werden, wurde die Anwendung von Kunststoffen von vielen Otologen wieder verlassen (39).
In vielen Fällen kam es zur Abstoßung des Implantats (29) oder zu starken Fremdkörperreaktionen (51), die den funktionellen Erfolg fraglich machten.
Aus diesen Gründen wurden Versuche unternommen, die Schallleitungskette mit organischem Gewebe (Knochen, Knorpel) wieder aufzubauen.

2.2.2 Autoplastisches und homoioplastisches Material

Material für die Autoplastik sind Knochen aus dem Gehörgang oder vom Beckenkamm sowie Knorpel vom Tragus.
Unter Homoiotransplantaten im strengen immunbiologischen Sinn versteht man die Verpflanzung eines frischen Transplantates vom Spender auf den Empfänger.
Häufig kommt es aber dabei zur unverzüglichen Abstoßung durch Immunreaktionen (PLESTER 39). In dieser Arbeit wird der Begriff für konservierte, nach der Entnahme biologisch inaktivierte Transplantate verwandt. KASTENBAUER (22) wies in Tierversuchen nach, "daß die Voraussetzung für eine taugliche knöcherne Integration eines allogenen und autogenen Gehörknöchelchentransplantates die eigene osteoinduktive Fähigkeit des Transplantates, die starke knöcherne Ersatzleistung der Paukenhöhle, sowie die funktionsgerechte physiologische Verlagerung des Transplantates in die Schalleitungskette sind. Erst das Zusammenwirken dieser 3 Faktoren sichert einen guten knöchernen Ein- und Umbau von allogenen und autogenen Gehörknöchelchentransplantaten in die Schalleitungskette". Im selben Versuch konnte er die osteoinduktive Leistungsfähigkeit u.a. von cialit-

konserviertem allogenen Gehörknöchelchen, wie die osteogenetische Potenz der Paukenhöhle nachweisen. Nach einem anderen Tierversuch (21) kommt er zu dem Ergebnis, daß die endgültigen Umbauvorgänge autogener und allogener Transplantate weitgehend ähnlich sind und sich u.a. auch cialitkonservierter allogener Amboß zur Verwendung bei der Tympanoplastik eignet.

Das Verhalten homoioplastischen Knochens im Mittelohr wurde von mehreren Autoren sowohl im Tierexperiment (48, 52, 4, 1, 2) als auch klinisch (2, 51, 13, 47) untersucht.

BETOW (2) z.B. veröffentlichte 1970 eine vergleichende experimentelle und klinische Studie über die Anwendung kombinierter tiefgekühlter Transplantate und berichtet über vorwiegend zufriedenstellende Ergebnisse.

Zum Schicksal des Homoiotransplantates schreibt er:

"das Homoiotransplantat kommt zunächst in direkten Kontakt mit dem Wirtsgewebe und es entsteht der Eindruck der Einheilung, wenn eine ausreichende Ernährung durch plasmatische Diffusion stattgefunden hat. Nach einer gewissen Zeit stellen sich aber regressive Veränderungen ein, das Transplantat wird entweder abgestoßen oder resorbiert. Diese Resorption geht bei bestimmten Geweben so langsam vor sich, daß das ganze Transplantatgewebe sukzessiv durch neugebildetes Gewebe des Wirtes ersetzt wird, das in das Transplantat einwächst und sich bei der Gestaltung des Ersatzes an das vom Transplantat vorgegebene Modell hält. Ein solcher Umbau des Transplantates kann bei der Tympanoplastik besonders gut ausgenutzt werden".

Über ähnliche Erfahrungen mit Homoiotransplantaten im Tierversuch berichtet WILSON et al.(52) und SMYTH et al. (48). VAN DEN BROEK et al. (4) dagegen fanden vorbehandelte homologe Amboßtransplantate bei Ratten nach 10 Monaten mit erhaltener Form ohne Resorption oder Knochenneubildung vor. BECK et al. (1) beobachteten nach Implantation autologer und homologer Korticalisspäne in die Bulla von Meerschweinchen bei den homologen Transplantaten nach anfänglichem An- und Umbauvorgängen eine Stagnation, der anschließend vor-

wiegend Resorptionsprozesse folgten.
Über die klinische Anwendung berichten u.a. TOBEK und GLANINGER (51, 13). Sie kamen mit kältekonserviertem homologem Stapes zu befriedigenden Ergebnissen. GLANINGER (14) berichtet 1967 über einen Fall mit 6 Jahre anhaltendem Hörerfolg.
SMYTH et al.(47) benutzten seit 1965 alkoholkonservierte Incushomoiotransplantate mit gutem Erfolg.
Das Verhalten des Transplantates wird in großem Maße auch von der Vorbehandlung beeinflußt.

2.3 Transplantatkonservierung

Zielsetzung der Konservierung ist es, die Zersetzung des Gewebes zu verhindern, bei Erhaltung der Transplantatform. Außerdem soll bei homologen Transplantaten eine Abnahme oder Aufhebung der antigenen Eigenschaften erreicht werden.

Man unterscheidet die Konservierung unter Erhaltung der Vitalität von einer Konservierung, bei der das Gewebe durch Anwendung von Kälte oder chemischen Mitteln abstirbt.

Letztere Konservierungsmethode wurde in unseren Untersuchungen angewandt mit Hilfe von Cialit, einer organischen Quecksilberverbindung. Sie besitzt starke bakterizide und fungizide Wirkung (STEINBACH et al. (49), vermindert die Antigenität des Transplantates ohne dessen osteogenetische Eigenschaften zu beeinflussen (KASTENBAUER (25). Der biologische Wert des Transplantates ist allerdings geringer als der kältekonservierter Transplantate. Die Folge ist eine Verzögerung beim Um- und Einbau, für die die stark fixierende Wirkung von Cialit verantwortlich gemacht wird. (BRUCKSCHEN (5).
Seit 1959 wird Cialit mit zufriedenstellenden Ergebnissen zur Knochenkonservierung in der Orthopädie verwendet (18).

In der Otologie fand es zum ersten Male Erwähnung 1966 bei MARQUET (34), der es zur Konservierung homologer Trommelfelle benutzte.

In der Tübinger Hals-Nasen-Ohrenklinik beschäftigt man sich ebenfalls seit 1967 mit der Transplantation cialit-konservierten Gewebes, das sich sowohl im Tierexperiment als auch im klinischen Gebrauch gut bewährt hat. (39, 49)

2.4 Überblick über die Entwicklung der Gewebekleber

1949 erfolgte die erste Synthese der Cyanoacrylate durch ARDIS. Ungefähr 10 Jahre später wurde durch Zufall ihre ungewöhnliche Klebekraft entdeckt (COOVER).
1959 führten COOVER und Mitarbeiter (7) sowie DUTTON den Kleber in die Chirurgie ein. Seitdem wurde er als Nahtersatz in vielen Bereichen der Chirurgie wie z.B. in der Bauch-, Neuro-, Gefäß-, Lungenchirurgie, Urologie und Gynäkologie angewandt.
In der HNO-Heilkunde begann diese Entwicklung erst 1965 durch WATSON und MAGUDA (54), die bei Myringoplastiken an Katzen Klebstoffe benutzten. Seither sind auf diesem Gebiet folgende Anwendungsmöglichkeiten beschrieben worden: Myringoplastik, Kolumellisation und Restauration von Defekten im Bereich der Gehörknöchelchenkette (ELPERN et al. (11), VYSLONZIL (53), OSTERWALD et al. (37), DECHER (10), SURJAN et al. (50), Fixation von Fascienlappen zur Verkleinerung von Radikalhöhlen (DECHER), Rekonstruktion der hinteren Gehörgangswand mit lyophilisierter Dura (GERLACH (15)), operative Deckung von rhinogenen und otogenen Liquorfisteln (PFALZ (38)), Versorgung von Verletzungen des Nervus recurrens und des Nervus facialis (MIELKE (36)).

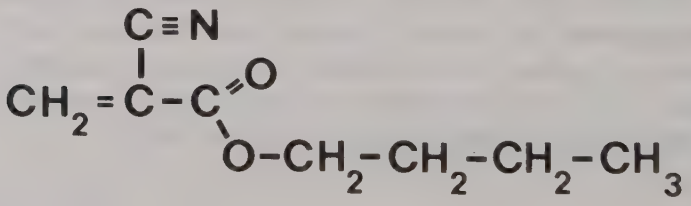
2.5 Der Gewebekleber Histoacryl +

Forderungen, die ein Gewebekleber erfüllen sollte:

1) Gute Gewebeverträglichkeit und allgemeine Unschädlichkeit
2) Keine Karzinogenität
3) Keine Behinderung der Wundheilung
4) Resorbierbarkeit
5) Ausreichende Klebekraft

Da sich bei Untersuchungen mit kurzkettigen Cyanoacrylaten wie z.B. Methylcyanoacrylat eine gewisse lokale Histiotoxicität feststellen ließ, suchte man nach gewebeverträglichen Verbindungen. Diese wurden 1962 in Form höherer Homologe synthetisiert, zu denen auch Butyl -2- Cyanoacrylat bzw. Histoacryl zählt.

Histoacryl:



Histoacryl stellt dabei einen Kompromiß zwischen den teilweisen kontroversen Forderungen dar, da mit Verlängerung der Seitenkette die Gewebsverträglichkeit zwar steigt, die Klebeeigenschaften sich aber verschlechtern. Es ist zudem resorbierbar, nicht carcinogen (20,6), und beeinflußt die Wundheilung nicht (BRAUN).

Lagerung
Histoacryl blau muß zur Erhöhung der Lagerstabilität im Kühl- oder Gefrierfach aufbewahrt werden. Zur Gewährleistung einer normalen Polymerisationszeit (10-30 sec.) sollte der

+Histoacryl blau, B.Braun-Dexon G.m.b.H. Melsungen

Klebstoff 1 Stunde vor Operationsbeginn der Kühleinrichtung entnommen werden. Bei sofortigem Gebrauch ist die Polymerisationszeit verlängert.

Anwendung
Histoacryl wird in steril verpackten Kunststoffampullen geliefert. Auf der Ampulle befindliche Kunststoffkapillaren in verschiedenen Größen dienen zur Applikation. Die Blaufärbung erleichert die Dosierung der applizierten Menge, der Farbstoff wird abgebaut und ist physiologisch unbedenklich.

Klebe- und Polymerisationsvorgang

Das Klebestoffmonomer verbindet sich mit Proteinstrukturen über Wasserstoffbrücken (20). Das direkt in Kontakt mit dem Kleber kommende Gewebe unterliegt daher einer toxischen Einwirkung. Deshalb sollte Histoacryl nicht auf Teile des ZNS und des Blutgefäßsystems aufgebracht werden. Die Gewebsirritation entspricht einer geringen chronischen Entzündung, solange der Klebstoff noch nicht abgebaut ist (Braun).
Die Polymerisation wird durch alle Verbindungen mit freien Elektronenpaaren induziert. Durch Anwesenheit eines Anions wird die bestehende, sehr labile Doppelbindung aufgespalten. Aus den Monomeren entstehen durch Aneinanderlagerung lange Polymerketten. Da in der Luft und im Gewebe ständig Wasser und weitere Verbindungen mit freien Elektronenpaaren vorhanden sind, ist die Zugabe eines speziellen Katalysators überflüssig. Zur Induktion genügen geringste Feuchtigkeitsmengen (20). Daher sollte das Gewebe möglichst trocken getupft werden, wodurch gleichzeitig eine gute Klebung gewährleistet werden soll (Braun). Der Polymerisationsvorgang ist exotherm. Das Auftragen des Klebers sollte nur in dünnster Schicht erfolgen um einerseits eine gute Klebewirkung zu erreichen und andererseits die entstehende Polymerisationswärme so gering wie möglich zu halten.

2.5.1 Tierexperimentelle und klinische Erfahrungen mit Histoacryl

Zur Indikation von Histoacryl in der Tympanoplastik ist der Broschüre von Braun Mels. unter anderem zu entnehmen: "Von zahlreichen Ohrchirurgen wird in neuerer Zeit Histoacryl blau benutzt, um bei gehörverbessernden Operationen die Kette zu fixieren. Auch hier werden naturgemäß nur winzige Mengen verwendet. Eine Verwendung von Histoacryl blau zu diesem Zweck kann jedoch nicht ausdrücklich empfohlen werden, solange nicht sicher ist, daß die geringe Zellreaktion um ein Histoacryl blau-Depot ohne Nachteil für den Dauererfolg der gehörverbessernden Operation ist".

Gewebeirritation

Als Ursache der Histiotoxicität von Histoacryl wird eine akute Gewebeschädigung durch die beim exothermen Polymerisationsvorgang freiwerdende Wärme gesehen (KASTENBAUER (23, 24), COOVER et al. (7), WOODWARD et al. (56, 57)). Die Temperaturen bewegen sich je nach applizierter Menge und in Abhängigkeit von der Polymerisationsgeschwindigkeit zwischen + 40 und + 80° C (Braun). VESTERHAUGE et al. (52) sehen in dem Verlust extracellulären Wassers an das Polymer ein weiteres schädigendes Moment. Für die chronische Irritation werden die beim Abbau freigesetzten Substanzen verantwortlich gemacht (LICK et al. (31-33)), insbesondere die kontinuierlich freigesetzten Cyano-Gruppen (WOODWARD et al. (56-57)).

Abbaumechanismus und Zeitdauer

Als sicher angeommen wird, daß ein Abbau stattfindet (20). Über den Mechanismus und die Zeitdauer finden sich noch keine verbindlichen Angaben.
HEISS spricht von Phagocytose und bzw. oder enzymatischer Aufspaltung. Das Vorkommen von Fremdkörperriesenzellen in der Umgebung von Histoacryl wurde von mehreren Autoren bestätigt (24, 52, 42, 20) und spricht für Phagocytosevorgänge. Die Resorptionsdauer ist abhängig von der Schichtdicke und dem Applikationsort. Einige Autoren sind der

Meinung, daß dieResorption von Histoacryl im Mittelohr gegenüber anderen Oberflächen verlangsamt ist (52, 24). KASTENBAUER (24) sieht als Ursache das Hohlraumsystem des Mittelohrs und findet im Tierexperiment noch nach einem Jahr Klebstoffreste vor. SIEDENTOP (45) dagegen berichtet daß Histoacryl im Mittelohr von Hunden nach 10 Wochen total resorbiert war.

Klebekraft

Was die Klebewirkung anbetrifft, so äußern sich die Autoren zurückhaltend.
HEISS (20) meint nach Tierversuchen, daß die Verklebung von Strukturen, die starken Belastungen ausgesetzt sind, nicht immer zuverlässige Ergebnisse bringen.
CONTZEN (6) ist der Ansicht, daß der Polymerfilm mechanischen Dauerbelastungen nicht gewachsen ist.
SCHNIEDER (43) legt Wert darauf, daß nur mechanisch sichere Kontruktionen geklebt werden sollten.
VESTERHAUGE et al. (52) halten eine dauerhafte Verbindung nur für möglich, wenn sie durch Bindegewebsneubildung unterstützt wird.

Tierversuche mit Histoacryl im Mittelohr

VYSLONZIL (53) spricht nach Tierexperimenten von zufriedenstellenden Ergebnissen.
SMYTH et al. (46) kamen bei Untersuchungen an Katzen zu dem Resultat, daß Histoacryl anscheinend relativ untoxisch ist, während die funktionellen Ergebnisse aber nicht zufriedenstellten.
SÄGER et al. (42) stellten bei ihren Versuchen fest, daß es nach Verpflanzung von BCA intramuskulär bei Meerschweinchen zu starken bindegewebigen Reaktionen kommt. Diese nahmen bis zum 65. Tage zu. Sie beobachteten Fremdkörperriesenzellen und leukocytäre Infiltrate. Nach 240 Tagen war noch Granulationsgewebe mit Fremdkörperriesenzellen anzutreffen.
VESTERHAUGE et al. (53) stellten nach Applikation von Histoacryl in das Mittelohr von Meerschweinchen als Sofortreaktion Verletzungen der Schleimhaut und des Periosts fest.

In der Folgezeit traten gelegentlich entzündliche Veränderungen mit granulocytärer Infiltration auf. Nach 8 Wochen schlossen sich reparative Vorgänge an mit Bindegewebsneubildung und Riesenzellen. Das Maximum der Knochenzerstörung war nach der 10.-12. Woche erreicht und lag in direktem Zusammenhang mit der applizierten Menge. Innenohrschädigungen wurden nicht beobachtet. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß Histoacryl zur Ossikularplastik in kleinen Mengen und dünner Schicht verwendet werden kann.

KASTENBAUER (24) fixiert beim Kaninchen homologe Amboßtransplantate mit Histoacryl. Er beobachtet keine größeren verifizierbaren Gewebeschäden und hält aufgrund der Untersuchungsergebnisse die Anwendung von Histoacryl bei der Tympanoplastik in geringen Mengen (ca. 1 mg) für verantwortbar.

SIEDENTOP (45) verwendete Histoacryl im Mittelohr von Hunden. 10 Wochen nach der Operation findet er eine schmale und begrenzte Gewebereaktion in dem Gebiet des Applikationsortes. Die Reaktionsstärke ist direktabhängig von der Klebstoffmenge. Gewebeschäden im Mittelohr und Innenohr wurden keine beobachtet. Der Kleber war total resorbiert und die Gewebeverbindung stabil. SIEDENTOP kommt zu dem Schluß, Histoacryl sei ausreichend sicher für den Gebrauch im menschlichen Mittelohr.

GRÜNINGER (16) verwandte unter anderem Histoacryl bei Versuchen am Kaninchen. Ziel seiner Arbeit war die experimentelle Erzeugung von Cholesteatomen durch Reizsubstanzen, die für verschiedene Zeitdauer im äußeren Gehörgang belassen wurden. Dabei erwies sich der Gewebekleber als besonders hautreizend und geeignet, die Proliferation des Plattenepithels und damit die Bildung von Cholesteatomen anzuregen. 90% der mit Histoacryl behandelten Tiere zeigten Cholesteatome und zusätzlich in einzelnen Fällen auch Fremdkörperriesenzellen, Granulationsgewebspolster und Nekrosen.

GRZIWOK (17) durchtrennte im Mittelohr von Kaninchen das Amboß-Steigbügelgelenk und verband die Gehörknöchelchen anschließend wieder unter Zuhilfenahme von Histoacryl. Ihre Untersuchungsergebnisse sind denen in unserer Arbeit ähn-

lich. Im Bereich der Klebestelle waren starke Bindegewebsproliferationen und Fremdkörperriesenzellen zu beobachten. Die Gehörknöchelchen wiesen zum Teil eine knorpelige Transformation auf. Es kam auch zu starken Arrosionen des Facialiskanals. Beim Epithel des äußeren Gehörgangs zeigten sich Entzündungen , Verzapfung und Cholesteatombildung. Auf Grund dieser starken Gewebsreaktionen kommt GRZIWOK zu dem Schluß, Histoacryl könne in der Mittelohrchirurgie keine Verwendung finden.
RUPP (41) entfernte beim Kaninchen den Amboß, und z.T. auch den Hammer, und setzte stattdessen mit Hilfe von Histoacryl autologen Knorpel in die Schalleitungskette ein. Auch hier kam es zu starken Umbauvorgängen an den Gehörknöchelchen, den Transplantaten und den benachbarten Knochenwänden. Es wurde eine starke Bindegewebsneubildung im Operationsgebiet und ebenfalls Veränderungen des Gehörgangepithels festgestellt.
RUPP hält daher die Verwendung von Histoacryl im Mittelohr für nicht angebracht.

Klinische Anwendung von Histoacryl im Mittelohr

OSTERWALD et al. (37) verwandten Histoacryl bei der Tympanoplastik in 24 Fällen. Sie sehen darin eine Sicherung der neugeschaffenen Kontakte, die in der postoperativen Zeit vielfachen Belastungen ausgesetzt seien, wie z.B. Sekretion ins Mittelohr, Lufteinblasung durch die Tube etc. Sie beobachteten bisher keine Störungen, die auf Histoacryl zurückzuführen wären. Bei Funktionstests fanden sich keine Unterschiede zu Fällen, die ohne Anwendung von Histoacryl operiert wurden. Die Autoren weisen aber darauf hin, daß die Konstruktion so angelegt sein sollte, daß sie auch ohne Kleber funktionieren und überdauern könnte.
SCHNIEDER (43) bestätigt obige Ergebnisse 1972 in einer Veröffentlichung über die Nachuntersuchungen. Er hält Histoacryl für nützlich und den funktionellen Erfolg erhöhend, wenn es in kleinen Mengen und mit großer Sorgfalt verwendet wird.

DECHER (10) wendet Histoacryl seit 1970 regelmäßig bei der Tympanoplastik an. Als Frühergebnis bei 57 "Acrylatpexien" nach knapp 1 Jahr beobachtet er keine Nebenwirkungen. In einem Fall wurde die gute Verträglichkeit von Histoacryl bei einer Nachoperation nach 5 Jahren bestätigt.
SURJAN et al. (50) benützten in 11 Fällen Histoacryl bei der Columellisation. Sie beurteilen ihre funktionellen Frühergebnisse als sehr gut. In einigen Fällen konnten geringgradige, lokale Reaktionen beobachtet werden, die die postoperative Behandlung hinauszögerten. Sie blieben aber ohne funktionelle Auswirkungen.
LAMM (30) berichtet 1972 über 19 Fälle bei denen Histoacryl bei der Columellabildung verwandt wurde. Er spricht von Arbeitserleichterung durch den Gewebekleber, eine Verbesserung der funktionellen Ergebnisse konnte allerdings nicht festgestellt werden. Nach seinen Erfahrungen ist der Kleber auch nicht in der Lage instabile Aufbauten im Mittelohr sicher zu fixieren.
CZARNECKI (8) berichtet über eine gute Vereinigung der Gehörknöchelchenkette und eine komplikationslose postoperative Heilung nach Verwendung von Histoacryl in 22 Fällen.

Zur Anwendung speziell im Mittelohr schreiben SURJAN et al. (50) u.a.:Gewebekleber dürfen nur in kleinen Mengen und möglichst punktförmig angewandt werden. Größere Mengen verursachen entzündliche Reaktionen mit Ernährungsstörungen der Transplantate und mit unerwünschten Verwachsungen. Klebstoffe dürfen nicht eingesetzt werden in der Umgebung des ovalen oder runden Fensters und an der medialen Paukenhöhlenwand.
Ähnlich äußern sich auch VESTERHAUGE et al. (52) und andere.

3.0 Eigene Tierversuche

3.1 Technische Durchführung

3.1.1 Versuchstiere

Die Tierexperimente wurden an Kaninchen vorgenommen. Es wurden 15 Tiere mit einem Durchschnittsgewicht von 4 - 6 kg operiert. Bei 11 Kaninchen wurde die Operation beidseitig, bei den restlichen 4 nur einseitig durchgeführt. Die postoperative Lebensdauer betrug bei jeweils

5 Tieren	1 Monat
5 Tieren	2 Monate
1 Tier	ca. 3 Monate
4 Tieren	4 Monate

3.1.2 Narkosetechnik

Zur Einleitung der Narkose wurde Hexobarbital (Evipan, 5-20 mg/kg Körpergewicht) in die laterale Ohrlöffelvene injiziert. Um während der Operation eine ausreichende Narkosetiefe beizubehalten, wurde eine Äthertropfnarkose angeschlossen. Im Operationsgebiet wurde zusätzlich eine örtliche Anästhesie durchgeführt (Xylocain 1% / Adrenalin 1 : 250 000).

3.1.3 Operationstechnik

Vor dem Eingriff wurden dem Tier im Operationsgebiet, vom Ohrlöffelansatz bis in Augennähe, die Haare entfernt und die Haut mit Alkohol desinfiziert. Der Hautschnitt, etwa 3-4 cm lang, längs zur Ohrlöffelachse, erfolgte über dem zuvor getasteten Übergang vom knorpeligen zum knöchernen Gehörgangabschnitt. Die in diesem Bereich liegende Muskulatur wurde stumpf zur Seite gedrängt. Nachdem der Gehörgang durch einen bogenförmigen Schnitt eröffnet war, erhielt man durch Aufspreizen Einblick auf das Trommelfell. Dieses liegt zur Einsichtsachse in einem Winkel von ca. 60° aufgespannt. Unter dem Operationsmikroskop wurde anschließend ein tympanomeataler Lappen gebildet und damit Zugang zur Paukenhöhle geschaffen. Der Amboß wurde nun aus der Gehörknöchel-

chenkette gelöst und entfernt. Als Ersatz wurde ein homologer, cialitkonservierter Amboß eingepaßt und mit Hilfe des Gewebeklebers Histoacryl zwischen Hammer und Steigbügel fixiert. Dabei bemühte man sich, die verwendete Klebstoffmenge so gering wie möglich zu halten.
Zum Verschluß des Mittelohrs wurde anschließend der tympanomeatale Lappen zurückgeklappt. Zum Teil wurde zusätzlich die Trommelfellperforation noch mit autologem Knorpel aus dem Gehörgang gedeckt. Ein Stück Gelitaschwamm mit Tetracyclin (Reverin^{R}) wurde vor das Trommelfell gelegt. Um einer Infektion vorzubeugen wurde vor jeder Naht Nebacetin^{R} -Puder auf die Wunde gestreut. Auf eine postoperative Antibiotikagabe wurde verzichtet.

3.1.4 Transplantat

Die homologen Transplantate wurden vorwiegend bei vorausgegangenen Operationen derselben Versuchsreihe gewonnen. Nach der Entnahme wurden sie für mindestens 1 Woche in Cialitlösung^{+} (Konzentration 1:5000) konserviert und vor der Transplantation in physiologischer Kochsalzlösung gespült.

+ Farbwerke Hoechst, Lieferung durch Asid-Institut GmbH München 13

3.1.5 Histologische Technik

Nach Tötung und Dekapitierung der Tiere wurde das Schläfenbein entnommen und soweit präpariert, bis Bulla und Gehörgang einen Block bildeten. Die Präparate wurden in 5%iger Formalinlösung fixiert und in Titriplexlösung (AeDTA: Äthylendiamintetraessigsäure-Dinatriumsalz) durch Jonenaustausch entkalkt.
Anschließend erfolgte die Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe (jeweils 10-12 Stunden), Methylbenzoat (1-2 Stunden) und Benzol (15 Minuten).
Das Präparat wurde dann in Paraplast eingebettet und in einer Schnittstärke von 5 µ geschnitten. Von jedem Präparat wurden 30 Schnitte angefertigt und zwar in 6 - 8 Stu-

fen.
An den Präparaten wurden folgende Färbungen vorgenommen:

a) Hämatoxylin - Eosin (HE)
b) Trichrom nach Masson

4.0 Ergebnisse der homologen Amboßtransplantation mit Histoacryl

Zur Untersuchung kamen die histologischen Schnitte von 27 operierten Kaninchenohren. Davon konnten 3 Präparate nur unvollständig bzw. überhaupt nicht ausgewertet werden, aufgrund falscher Schnittebene. Untersucht wurden Veränderungen, die nach Verwendung von Histoacryl im Operationsgebiet und dessen Umgebung auftraten.

Bei der Mehrzahl der Präparate (über 75%) wurde eine mehr oder minder starke Bindegewebsproliferation beobachtet, und zwar unabhängig davon, ob es sich um 1-, 2- oder 4-Monatstiere handelte.

Das Bindegewebe ist meist straff und zellreich, in einigen Fällen auch stark vaskularisiert. Es umgibt in vielen Fällen das Transplantat oder befindet sich zwischen ihm und den anderen Gehörknöchelchen. Bei einigen Präparaten finden sich auch Bindegewebsbrücken zu den Knochenwänden der Umgebung.

Zwei Drittel der Ohren lassen eine Fremdkörperreaktion in Form von Riesenzellen erkennen.

Die Zahl der Fremdkörperriesenzellen schwankt. Sie befinden sich oft in der Umgebung optisch leerer Räume, die in mittlerer bis starker Bindegewebsproliferation liegen. In einem Fall haben sie das Aussehen von Speicherzellen mit blasigem Cytoplasma.

Die Transplantate zeigen bei allen 3 Versuchsgruppen (1-bis 4-Monatstiere) starke Umbauvorgänge. 2/3 der Transplantate lassen mehr oder minder stark ausgeprägte Arrosionsflächen erkennen.

Schon bei den 1-Monatstieren sind bei 4 Ohren Anfänge von Knochenneubildungen an der Oberfläche der Transplantate sichtbar, in 2 Fällen kam es zur Bindegewebseinsprossung in die Knochenkanälchen. Das Fortschreiten der Revitalisierung kann bei den 2- und 4-Monatstieren weiter beobachtet werden. Bei allen Transplantaten der 4-Monatstiere sind, neben Arrosionszonen, Bindegewebseinsprossung und Knochenneubildung an der Oberfläche, wie auch im Innern nachweisbar.

In den Fällen, wo noch Teile vom Hammer und Steigbügel in Schnittebene lagen, ließen sich bei mehr als der Hälfte der Präparate Arrosionen beobachten.
Die in der Umgebung des Operationsgebietes liegenden Knochenwände des Mittelohrs wiesen zum Teil ebenfalls Knochenarrosionen auf. In den meisten Fällen war die knöcherne Facialiswand betroffen, gelegentlich der Recessus epitympanicus und die laterale Atticawand, am seltensten das Promontorium.
In der näheren Umgebung des Operationsfeldes ist in etwa der Hälfte der Fälle seröses Sekret, oft in Verbindung mit Erythrocyten erkennbar. In 3 Fällen bestehen Anzeichen für eine eitrige Entzündung.
Das restliche Mittelohr zeigt in 50% keine Veränderungen. Bei einigen Präparaten besteht eine Verbreiterung der Mittelohrschleimhaut und der Lamina propria. Bei den 2- und 4-Monatstieren finden sich bei 3 Ohren auch hier Erythrocyten und in je einem Fall seröses bzw. eitriges Sekret.

Die benachbarten Innenohrräume sind meistens unauffällig oder nicht zu beurteilen. Bei 3 Ohren sind Veränderungen in Form von seröser Sekretion zu erkennen.
Das Trommelfell ist bei 1/3 der Präparate im Operationsgebiet verdickt, ansonst zart. In einem Fall wächst ein Cholesteatom vom Trommelfell aus in das Mittelohr ein.
Auch im äußeren Gehörgang kam es in 12 Fällen zu Cholesteatombildung. Im Zusammenhang damit steht die Verbreiterung des Epithels und des subepithelialen Bindegewebes, sowie die Verzapfung des Epithels. Sie wurden bei nahezu allen Präparaten beobachtet und waren oft stark ausgeprägt.

4.1 Tabelle

Postoperative Überlebensdauer der Tiere	1 Monat	2 Monate	4 Monate
Anzahl der Ohren	9	8	7
Äußerer Gehörgang			
Epithel + Lam.propr.leicht verbreitert	0	4	3
Epithel + Lam.propr. verbreitert mit Zapfenbildung			
leicht	1	1	-
mittel	5	1	1
stark	3	3	3
eitrige Entzündung	1	-	2
Cholesteatombildung	4	5	3
Trommelfell			
zart	4	3	4
im Operationsgebiet verdickt	4	3	2
Operationsgebiet			
Bindegewebsproliferation leicht	3	2	-
mittel	1	1	2
stark	2	4	4
Klebstofflücken	3	3	2
Riesenzellen wenige	-	2	4
mehrere	2	4	2
zahlreiche	2	1	-
Knochenarrosion			
canal.facialis	2	5	3
rec.epitymp. o.lat.Atticawand	3	5	1
Promontorium	-	2	-
Mittelohr Erythrozyten	6	4	3
seröse Massen	4	4	3
eitrige Entzünd.	1	1	1

Postoperative Überlebensdauer der Tiere	1 Monat	2 Monate	4 Monate
Anzahl der Ohren	9	8	7
Transplantat			
Arrosion und Resorption	5	6	5
Neubildungszonen	4	6	6
BG-Einsprossung	2	5	6
nicht getroffen	3	2	1
Gehörknöchelchen			
Arrosion und Umbau	4	2	2
unauffällig	-	2	3
nicht getroffen	5	5	2
Restliches Mittelohr			
Epithel und Lam.propria verbreitert	2	1	3
Erythrocyten	1	2	-
seröses Sekret	1	2	-
eitriges Sekret	-	1	-
reizlos	6	3	4
Innenohr			
nicht zu beurteilen	3	4	3
unauffällig	3	3	4
Veränderungen	3	1	-

4.2 Bildteil

Abb.Ia: 1-Monatstier, Vergr. 160-fach, HE.Transplantat-arrosion, Riesenzellen und Klebstofflücken.

Abb.Ib: 1-Monatstier, Vergr. 62,5-fach, HE. Transplantat und Hammerreste.Amboß avital, Arrosion und beginnende Osteogenese.

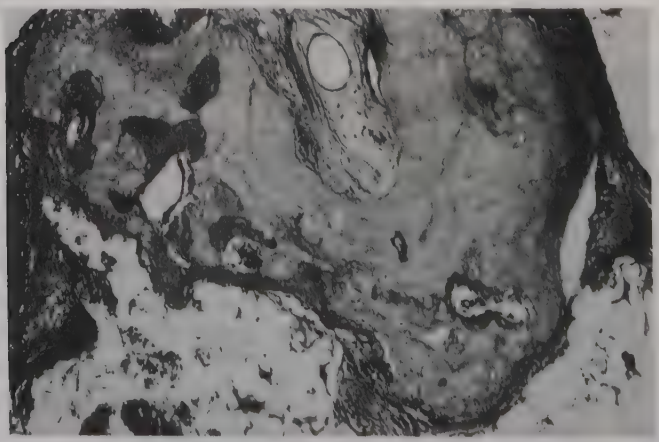


Abb.2: 2-Monatstier, Vergr.200-fach, HE.Amboß avital mit Arrosionen und Neubildungszonen, umgeben von Bindegewebsproliferationen mit Riesenzellen.

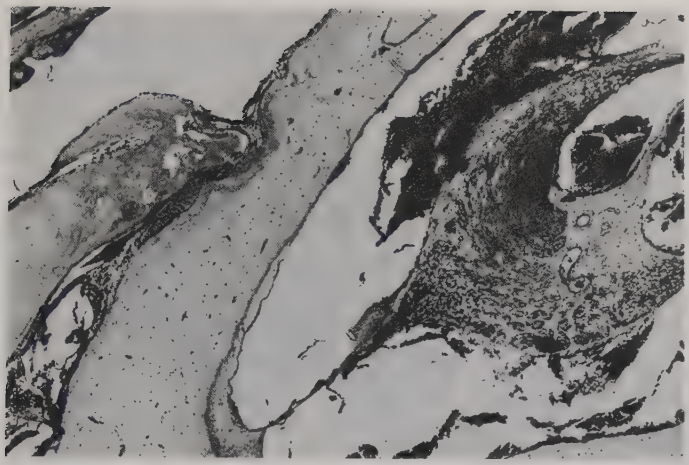


Abb. 3: 2-Monatstier, Vergr. 98-fach, HE.
Innenohrveränderungen (Ansammlung von Erythrocyten und Rundzellen), Arrosion Transplantat und Promontorium mit Riesenzellen.

Abb. 4: 4-Monatstier, Vergr. 62,5-fach, HE.
Übersichtsaufnahme: Stapes und Transplantat. Amboß avital, Arrosionen, Gefäßeinsprossung und Osteoneogenese.

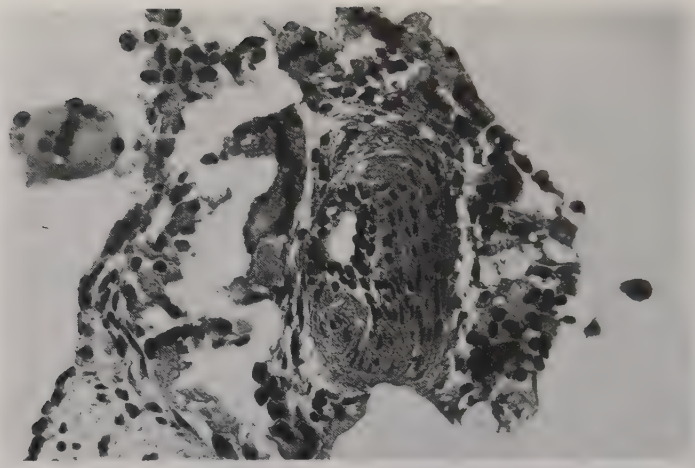


Abb.5: 4-Monatstier, Vergr. 800-fach, HE.
Detailvergrößerung von Abb.4:
Riesenzellen

Abb.6: 4-Monatstier, Vergr. 98-fach, HE.
Amboßtransplantat avital mit endostaler und periostaler Osteoneogenese. Stark vaskularisiertes Granulationsgewebe.

5.0 Diskussion der Ergebnisse

Mit der Verwendung von cialitkonservierten homologen Gehörknöchelchentransplantaten haben sich viele Autoren auseinander gesetzt u.a. KASTENBAUER (21, 22) KHAN NA et al. (26) KUIJPERS et al (27) und STEINBACH et al. (49).
Ihre Erfahrungen bezüglich der Revitalisierungsvorgänge unter weitgehender Erhaltung der Form finden sich in unseren Untersuchungen bestätigt.
Der Ersatz des avitalen Materials durch Knochenneubildung setzte schon bei einigen 1-Monatstieren an der Oberfläche ein. Bei den 4-Monatstieren kann er bei allen Präparaten beobachtet werden, sowohl an der Transplantatoberfläche, wie auch im Innern, ausgehend von Bindegewebseinsprossungen in die Knochenkanälchen.
Der Umbau ist nach 4 Monaten bei den einzelnen Präparaten verschieden weit fortgeschritten, aber in keinem Fall schon vollständig.
In welchem Ausmaß die Reaktion des Mittelohres in unserem Experiment der Verwendung von Histoacryl und seiner Histiotoxicität zuzuschreiben sind, läßt sich nicht ganz sicher feststellen.
Da die Ergebnisse aber mit denen anderer Untersucher (16, 17, 41) weitgehend übereinstimmen, kann angenommen werden, daß der Hauptteil der Gewebsreaktionen durch Histoacryl verursacht wird.
Ein weiterer Hinweis hierfür sind die Ergebnisse von DATI (9) bei einer ähnlichen Versuchsanordnung. Nach Transplantation von cialitkonservierten homologen Amboßen am Meerschweinchen beobachtet sie eine Toleranz des Wirtsorganismus ohne entzündliche und immunologische Abwehrreaktionen.
Die Applikation von Histoacryl ruft sowohl eine Bindegewebsproliferation als auch in vielen Präparaten eine Fremdkörperreaktion hervor. Es werden zahlreiche Riesenzellen beobachtet. Auf ihre Phagocytosetätigkeit weist auch die Tatsache hin, daß sie häufig in der Umgebung optisch leerer

Räume bzw. Klebstofflücken anzutreffen sind.

Weiterhin finden sich Knochenarrosionen am Transplantat, den anderen Gehörknöchelchen und an den Knochenwänden in der Umgebung des Operationsgebietes (Facialiswand, Recessus epitympanicus und Promontorium), die als Reaktion auf Histoacryl zu werten sind. Sie kommen wahrscheinlich bei direktem Kontakt mit dem Kleber zustande, durch die Entwicklung hoher Temperaturen beim Polymerisationsvorgang. Bei Schädigung in der Umgebung des Operationsgebietes hat der Kleber vermutlich zum Teil seinen Bestimmungsort nicht erreicht.

An der Mittelohrschleimhaut lassen sich ebenfalls Reaktionen in Form entzündlicher Veränderungen erkennen, wie auch am Epithel des äußeren Gehörganges, zum Teil mit Ausbildung von Cholesteatomen.

Diese umfassenden, alle Gewebe betreffenden Reaktionen erschweren die Einheilung und Umformung der Transplantate.

Durch die lebhafte Bindegewebsneubildung kann auch der funktionelle Erfolg der Operation beeinträchtigt werden, wenn es dadurch zur Fixierung der Ossicula an den Knochenwänden kommt.

Eine Erhöhung der funktionellen Erfolge durch Verwendung von Histoacryl bei der Tympanoplastik konnte noch nicht eindeutig bewiesen werden (46, 52, 43, 30) und auch ohne Kleber sind schon gute Ergebnisse mit homologen Transplantaten erzielt worden (6, 39).

Dem Vorteil der Arbeitserleichterung (30) durch Histoacryl bei der Columellabildung stehen die nachfolgenden ausgeprägten Gewebsreaktionen und ihre Auswirkung gegenüber.

Aus diesen Gründen scheint die Verwendung des Gewebeklebers Histoacryl bei der Wiederherstellung der Schalleitungskette im Hinblick auf einen dauerhaften Erfolg nicht sinnvoll.

6.0 Zusammenfassung

I Die Entwicklung der Mittelohrchirurgie wird in groben Zügen geschildert, wobei auf die Verwendung von homologen Transplantaten, Cialitkonservierung und Gewebekleber eingegangen wird.

II Es wird über eigene Untersuchungen an 24 Kaninchenohren berichtet. Hierbei wurde der eigene Amboß durch homologe cialitkonservierte Amboßtransplantate ersetzt und diese mit Hilfe von Histoacryl fixiert.

Nach 1 - 4 Monaten erfolgte die histologische Auswertung mit folgenden Ergebnissen:

1. Durch den Gewebekleber kam es zu Arrosionen an den Transplantaten, den Gehörknöchelchen und den benachbarten Knochenwänden.
2. Der Gewebekleber rief außerdem eine unterschiedlich stark ausgeprägte Bindegewebsproliferation hervor z.T. mit Fremdkörperriesenzellen.
3. Nach Anwendung des Bioklebers kam es zu Veränderungen an der Mittelohrschleimhaut in Form von Verbreiterung und seröser Entzündung.
4. Auch zeigte die Gehörgangshaut Reaktionen wie Zapfenbildung des Plattenepithels und die Entstehung von Cholesteatomen.

Aus diesen Gründen scheint die Anwendung von Histoacryl bei der Wiederherstellung der Gehörknöchelchenkette nicht geeignet zu sein.

7.0 Literaturverzeichnis

1 BECK CH. und FRANZ H. : Das Verhalten im Mittelohr implantierter auto- und homoioplastischer Knochenspäne im Tierexperiment
Arch.Ohr-Nas-Kehlkopfheilk. 179, 111-121 (1961)

2 BETOW K.: Transplantation von Trommelfell und Gehörknöchelchenkette; klinische Erfahrungen bei der Verwendung von Homoiotransplantaten bei der Tympanoplastik
1. Auflage Berlin, Walter de Gruyter und Co (1970)

3 BETOW K.: Unsere Erfahrungen bei der Wiederherstellung der Gehörknöchelchenkette
Z. Laryng. Rhinol. 47, 730-733 (1968)

4 BROEK P. van den and KUIJPERS W.: Incus auto grafts and homografts in rats
Arch. Otolaryng 86, 287-293 (1967)

5 BRUCKSCHEN E.: Die Konservierung von Knochengeweben in Cialit in: Gewebekonserven hersg. von KESSLER L., SERFFLING H.
VEB-Verlag Volk und Gesundheit

6 CONTZEN H.: Der derzeitige Stand der Gewebevereinigung durch klebende Autopolymerisate
Mels. Med. Mitt. 42, 7-10 (1968)

7 COOVER H.W., JOYNER F.B., SHEURER N.H., WICKER T.H.: Chemistry and performance of cyano-acrylate adhesives J.Soc. plast. Engl. 15, 413 (1959)

8 CZARNECKI H.: Erfahrungen mit Gewebeklebern bei der Tympanoplastik und bei Nasenkorrekturen
Mschr. Ohrheilk. Wien 108, 85-86 (1974) 2

9 DATI G. Histologische Untersuchungen an Homoiotransplantaten des Incus
Dissertation aus der HNO Klinik Tübingen (1971)

10 DECHER H.: Die Acrylatpexie bei der Tympanoplastik HNO 19, 239 (1971)

11 ELPERN B.S. and ELBROND O.: Restoration of ossicular continuity with methyl-methacrylate
Arch. Otolaryng. 84, 320 (1966)

12 ELBROND O. and ELPERN B.S. Rekonstruktion der Gehörknöchelchenkette. Experimentelle Untersuchungen
Mschr. Ohrenheilk. 102, 102-105 (1968)

13 GLANINGER J. Probleme und Ergebnisse der Remobilisation des Steigbügels bei Otosklerose
Mschr. Ohrenheilk. 95, 305 (1961)

14 GLANINGER J. Ein Fall von Stapesplastik unter Verwendung eines kältekonservierten Homoiotransplantates mit 6 Jahre anhaltendem Hörerfolg
Zschr. f. Laryng. 46, 760 (1967)

15 GERLACH H.: Die Verwendung von lyophilisierter Dura und Histoacrylgewebekleber bei der Rekonstruktion der hinteren Gehörgangswand
Org. HNO, Band 19, Heft 7, 202-203 (1971)

16 GRÜNINGER G. Über den Einfluß von Reizsubstanzen auf das Plattenepithel des äußeren Gehörgangs und des Trommelfells beim Kaninchen
Dissertation HNO-Klinik Tübingen (1977)

17 GRZIWOK R. Dissertation HNO-Klinik Tübingen.
Titel liegt nicht vor, da Arbeit noch nicht vollendet.

18 HAUBERG G. BRUCKSCHEN E: Über eine einfache Methode der Knochenkonservierung
Chirurg 25, 249 (1954)

19 HEERMANN H.: Polyäthylenbindegewebscolumella bei Tympanoplastiken und Stapesplastiken
Z. Laryng. Rhinol. 40, 531-532 (1961)

20 HEISS W.H.: Gewebeklebstoffe, Applikation, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten
Mels. Med. Mitt. 42, 11-28 (1968)

21 KASTENBAUER E.R.: II, Die Umbauvorgänge in autogenen und allogenen Gehörknöchelchentransplantaten im Tierexperiment
Arch.klin. exp. Ohr-Nasen- und Kehlkopf-Heilk. 203, 58-69 (1972

22 KASTENBAUER E.R.: III. Experimentelle Untersuchungen zur osteogenetischen Leistungsfähigkeit der Paukenhöhle und der Gehörknöchelchen nach ihrer orthotopen und heterotopen Transplantation
Arch. klin. exp. Ohr-Nasen- und Kehlkopf-Heilk. 203, 70-80 (1972)

23 KASTENBAUER E.R.: Zur Frage der Verwandbarkeit des Gewebeklebers Histoacryl bei rhinoplastischen Eingriffen
Z. Laryng. Rhinol. 52, 240-244 (1973)

24 KASTENBAUER E.R.: Die Anwendung von Gewebekleber Histoacryl bei der Tympanoplastik im Tierexperiment HNO 21, 214-216 (1973)

25 KASTENBAUER E.R.: Enzymatische und immunologische Entzündungsreaktionen im Mittelohr
Laryng. Rhinol.Otol. 54, 177-182 (1975)

26 KHAN NA, DONHUISEN K. Histologische Untersuchungen an otologischen Homoio-Transplantaten (Amboß, Knorpel, Fascie)
HNO 23, 210-212 (1975)

27 KUIJPERS W. BROEK P. van den: Biological considerations for the use of homograft tympanic membranes and ossicles
Acta Oto-Laryng 80, 283-293, (1975)

28 KRUMPHOLZ K.: Zur Teflon-Wire-Piston-Technik
Mschr. Ohrenhk. 102, 83-68 (1968)

29 LACHER G.: Quelques aspects techniques particuliers de la tympanoplastie
Rev. Laryng. 89, 95-101 (1968)
Ref. Zbl. HNO-Hk. 98, 99 (1969)

30 LAMM H.: Gewebekleber - Verwendungsmöglichkeiten in der operativen Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Dtsch. Ges.wesen 27, Heft 28, 1331-1333 (1972)

31 LICK R.F., BRÜCKNER W., BECK O.: Histomorphologische Untersuchungen zur Heilung von geklebten Wunden im Tierexperiment
I. Die frühen Phasen der Wundheilung
Langenbecks Arch. klin. Chir. 315, 163 (1966)

32 LICK R.F., BRÜCKNER W., BECK O.: Histomorphologische Untersuchungen zur Heilung von geklebten Wunden im Tierexperiment
II. Spätergebnisse
Langenbecks Arch. klin. Chir. 315, 173 (1966)

33 LICK R.F., SCHREINER L., BRÜCKNER W.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Wundheilung nach Anwendung von Methyl-2-Cyanoacrylat
Langenbecks Arch. klin. Chir. 313 (1965)

34 MARQUET J.: Reconstructive micro-surgery of the ear drum by means of a tympanic membrane homograft Acta oto-laryng 62, 459 (1966)

35 MEHMKE S.: Drahtbrücken zur Wiederherstellung der Schallübertragung im Mittelohr
HNO 12, 278-280 (1964)

36 MIEHLKE A: Probleme bei der Naht der feinsten peripheren Nerven im Bereich der Oto-Laryngologie
Med.Mitt. (Mels) 42, 71-74 (1968)

37 OSTERWALD L. und SCHNIEDER E.-A.: Die Anwendung von Gewebekleber in der Mikrochirurgie des Ohres
HNO Arzt 18, 115-116 (1970)

38 PFALZ R.: Technik des Duraverschlusses mit 2-Cyano-Butyl-Acrylat bei Rhinoliquorrhoe oder Otoliquorrhoe
Arch. klin. exp. Ohr-Nasen-Kehlk. Hk., Band 196, Heft 2 (1970)

39 PLESTER D.: Fortschritte in der Mittelohrchirurgie in den letzten 10 Jahren
HNO 18, 33-40 (1970)

40 PLESTER D.: Homologe Transplantate im Mittelohr
HNO 22, 258-260 (1974)

41 RUPP H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Verwendung von autologem Knorpeltransplantat mit Hilfe des Gewebeklebers Histoacryl im Mittelohr von Kaninchen
Dissertation HNO-Klinik Tübingen (1978)

42 SAGER W., PLAGE J., PFALZ R.: Über den Abbau von verschiedenen biologischen Wundklebern und lyophilisierter Dura im Tierversuch
Z. Laryng. Rhinol. 51, 118-125 (1972)

43 SCHNIEDER E.-A.: Experiences with Tissue Adhesives in Middle Ear Operations
Oto-Thino-Larygn. 34, 227-239 (1972)

44 SIEDENTOP K.H. and BROWN R.C.: Type III - Polyethylene columella tympanoplasty
Arch. Otolaryng. 83, 560-565 (1966)

45 SIEDENTOP: K.H.: Reconstruction of ossicles by tissue glue (Histoacryl) in dogs
Laryngoscope, 84, 1397-1403 (1974)

46 SMITH G.D.L., KERR A.G.: Histoacryl (Butyl-cyanoacrylate) as an ossicular adhesive
Arch. Otolaryng. 94, 129 (1971)

47 SMYTH G.D.L., JONES J.H. and KERR A.G.: Management of ossicular chain defects
J. Laryng. 61, 1325-1335 (1967)

48 SMYTH G.D.L., KERR A.G., JONES J.H.: The confrontation of experimental and clinical experience in otologic surgery
Laryngoscope 77, 1684 (1967)

49 STEINBACH E., WEBER G.: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten von homoioplastischen in Cialit konservierten Gehörknöchelchen im Mittelohr des Meerschweinchens und des

Menschen
Ohr-Nas- und Kehlkopfheilkunde 196, 130-136 (1970)

50 SURJAN L. und BODI S.: Die Verwendung von Gewebeklebern bei Tympanoplastiken
Org. HNO Bd. 19, Heft 7, 201-202 (1971)

51 TOBEK A.: Steigbügel Verstorbener als Steigbügelersatz bei der Otoskleroseoperation
Z. Laryng. Rhinol 41, 31-33 (1962)

52 VESTERHAUGE S., SÖRENSEN H.: The histological effect of an adhesive in the middle ear
Acta Otolaryng. 76, 431-437 (1973)

53 VYSLONZIL E.: Über die Verwendungsmöglichkeit von Klebern bei der Rekonstruktion der unterbrochenen Gehörknöchelchenkette.
In Kunststoffe in der Chirurgie (Wiener med. Akademie (1969)

54 WATTSON D.R. and MAGUDA T.A.: An experimental study for closure of tympanic perforations with fascia and an adhesiv
Southern med. J. 58,844 (1965)

55 WILSON D.F., PULEC J.L., VLIET P.D. van den: Incus homografts in cats
Arch. Otolaryng. 83, 554 (1966)

56 WOODWARD S.C. and LEONARD F.: Histotoxity of cyanoacrylate tissue adhesive
Fed. Proc. 23, 495 (1964)

57 WOODWARD S.C., HERRMANN J.B., CAMERON J.L., BRANDES G., PULASKI E.J. and LEONARD F.: Histotoxity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat
Ann. Surg. 162, 113 (1965)

58 WULLSTEIN H.: Funktionelle Operation im Mittelohr mit Hilfe des freien Spaltlappentransplantates
Arch. Ohr-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 161, 422 (1952)

59 WULLSTEIN H.: Die Tympänoplastik als gehörverbessernde Operation bei Otitis media chronica und ihre Resultate
Oto-rhino-laryng. (Amsterdam) 104 (1953)

60 ZÖLLNER F.: Die Schalleitungsplastiken
Acta Oto-laryng. 44, 370-384 (1954)

Lebenslauf

Am 23.7.1952 wurde ich, Birgit Marianne Schneider, als Tochter des Facharztes für innere Krankheiten Dr. Kurt Schneider und seiner Ehefrau Maria geb. Busch in Düsseldorf geboren.

Von 1959 - 1963 besuchte ich die Grundschule in Stuttgart. Anschließend trat ich 1963 in das humanistische Hölderlin-Gymnasium in Stuttgart über und bestand dort im Juni 1971 die Reifeprüfung.

Bis zur Zulassung arbeitete ich vom Oktober 1971 - März 1972 in der Kieferklinik des Katharinen-Hospitals in Stuttgart als Operationsschwesternhilfe.

Vom Sommersemester 1972 an studierte ich an der Universität Tübingen Zahnmedizin. Hier legte ich im März 1974 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im April 1975 die zahnärztliche Vorprüfung und am 14.12.1977 das zahnärztliche Staatsexamen ab.